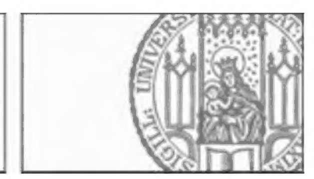




Prof. Dr. Göran Kauermann

Telefon +49 (0)89 2180-6253

goeran.kauermann@lmu.de

Institut für Statistik
Ludwigstr. 33
80539 München

Prof. Dr. Helmut Küchenhoff

Telefon +49 (0)89 2180-2789

kuechenhoff@stat.uni-muenchen.de

Institut für Statistik
Akademiestr. 1/IV
80799 München

CODAG Bericht Nr. 9
19.02.2021

1. **Neuaufnahmen auf Intensivstationen: Ein zentraler Indikator für den Verlauf der Pandemie.**

   Felix Günther, Wolfgang Hartl, Helmut Küchenhoff und Daniel Schlichting

2. **DIVI Daten. Ein statistischer Blick auf die Frage was treibt die Belegung der Betten auf den Intensivstationen**

   Martje Rave, Göran Kauermann, Wolfgang Hartl, Marc Schneble

3. **Ein statistischer Blick auf das Thema Testen: Ein hoher Anteil ungenutzter Testkapazitäten und das Ausmaß an falsch positiven / falsch negativen Testergebnissen in Deutschland**

   Ursula Berger, Marc Schneble, Göran Kauermann, Helmut Küchenhoff, Felix Günther

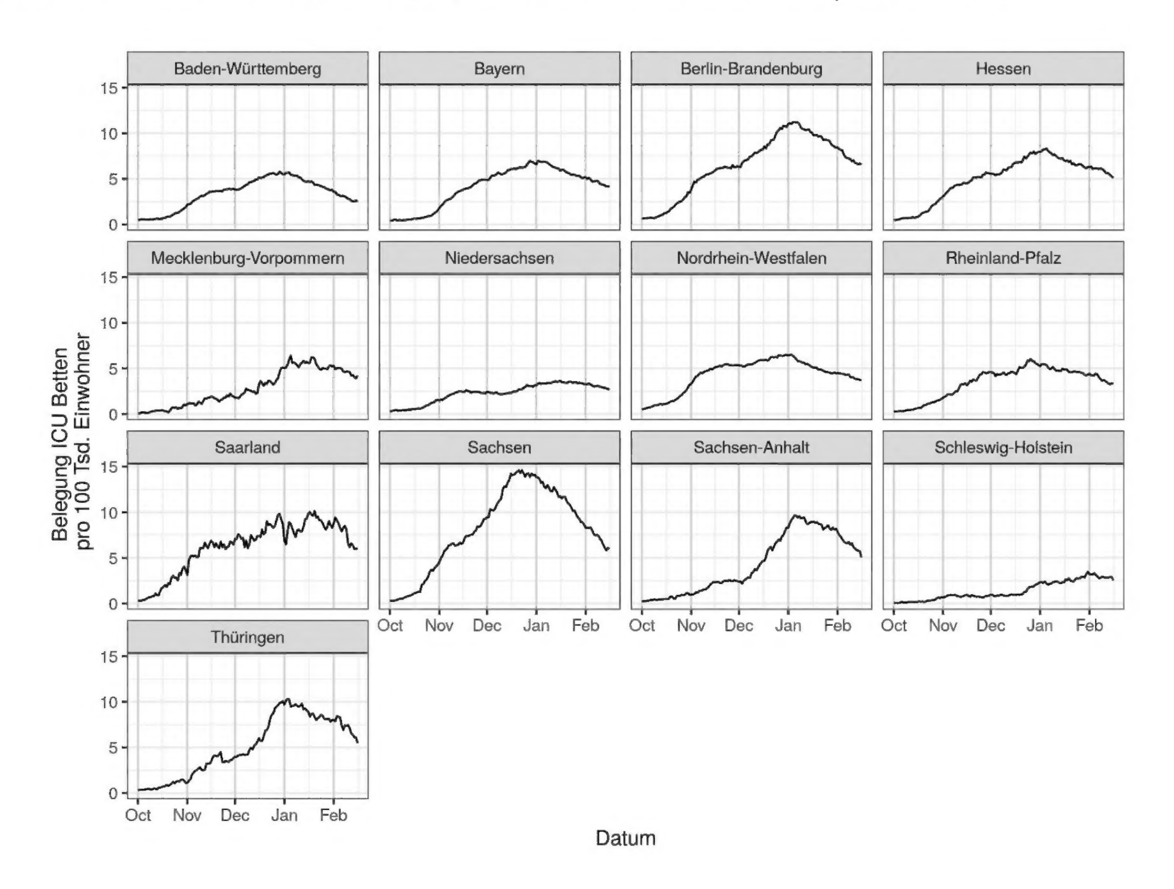
Weitere Informationen zu unseren Analysen und vorherige Berichte der COVID-19 Data Analysis Group (CODAG) finden sich auf unserer Homepage

https://www.covid19.statistik.uni-muenchen.de/index.html

1. Neuaufnahmen auf Intensivstationen: Ein zentraler Indikator für den Verlauf der Pandemie

Felix Günther, Wolfgang Hartl[1], Helmut Küchenhoff und Daniel Schlichting

Neben den Infektionszahlen ist die Zahl der Krankenhausaufnahmen ein zentraler Indikator für die Verbreitung von Infektionskrankheiten. Bei COVID-19 ist eine Untergruppe dieser Patient*innen von großer Bedeutung; es handelt sich um die Patient*innen, die so schwer erkranken, dass sie eine intensivmedizinische Behandlung (u.U. mit mechanischer Beatmung) benötigen (2-5% der erfassten Infektionen). Die sich daraus ergebende Beanspruchung von Ressourcen (speziell Belegung der Intensivbetten) ist in einem Umfeld ohne Ressourcenknappheit ein zuverlässiger Indikator für die Ausbreitung der Infektion. Im Gegensatz zu der Zahl der Neuinfektionen, bei der man durch nicht gemeldete Fälle von einer hohen Dunkelziffer ausgehen muss, wird die Zahl der Patient*innen mit Intensivbehandlung zuverlässig registriert. Die Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Notfall- und Intensivmedizin (DIVI[2]) stellt täglich Daten zur Belegung von Betten mit COVID-19 Patienten auf Intensivstationen (Intensive Care Unit - ICU) auf Kreisebene zur Verfügung, siehe Abbildung 1.1 (täglich aktualisierte Zahlen finden sich auf unserer Website[3]Abb. 1.1 Tägliche Zahl der mit COVID-19 Patient*innen belegten Intensivbetten in den einzelnen Bundesländern. Anzahlen pro 100.000 Einwohner. Zu beachten ist, dass das Bundesland, in dem eine Patient*in behandelt wurde, nicht ihrem Herkunftsland entsprechen muss.



[1] Klinik für Allgemeine, Viszeral-, und Transplantationschirurgie, Campus Großhadern,KUM
[2] www.divi.de
[3] https://corona.stat.uni-muenchen.de/maps/

Die Zahl der mit COVID-19 belegten Intensivbetten spiegelt jedoch den Verlauf der Pandemie nur näherungsweise wieder. Sie wird nämlich nicht nur durch die Zahl der neu aufgenommenen Patient*innen beeinflusst, sondern auch durch Abgänge von der Intensivstation, die sich aus Verlegungen oder dem Versterben von Patienten ergeben.

Um den Einfluss dieser Störgrößen zu minimieren und den aktuellen Pandemieverlauf besser beurteilen zu können, analysieren wir den Verlauf der täglichen Anzahl an neu aufgenommenen Patient*innen in Intensivstationen (ICU-Neuaufnahmen) pro Bundesland. Nicht berücksichtigt wurde dabei die Zahl der Intensivpatient*innen, die während des Beobachtungszeitraumes von einer Intensivstation auf eine andere verlegt wurden.

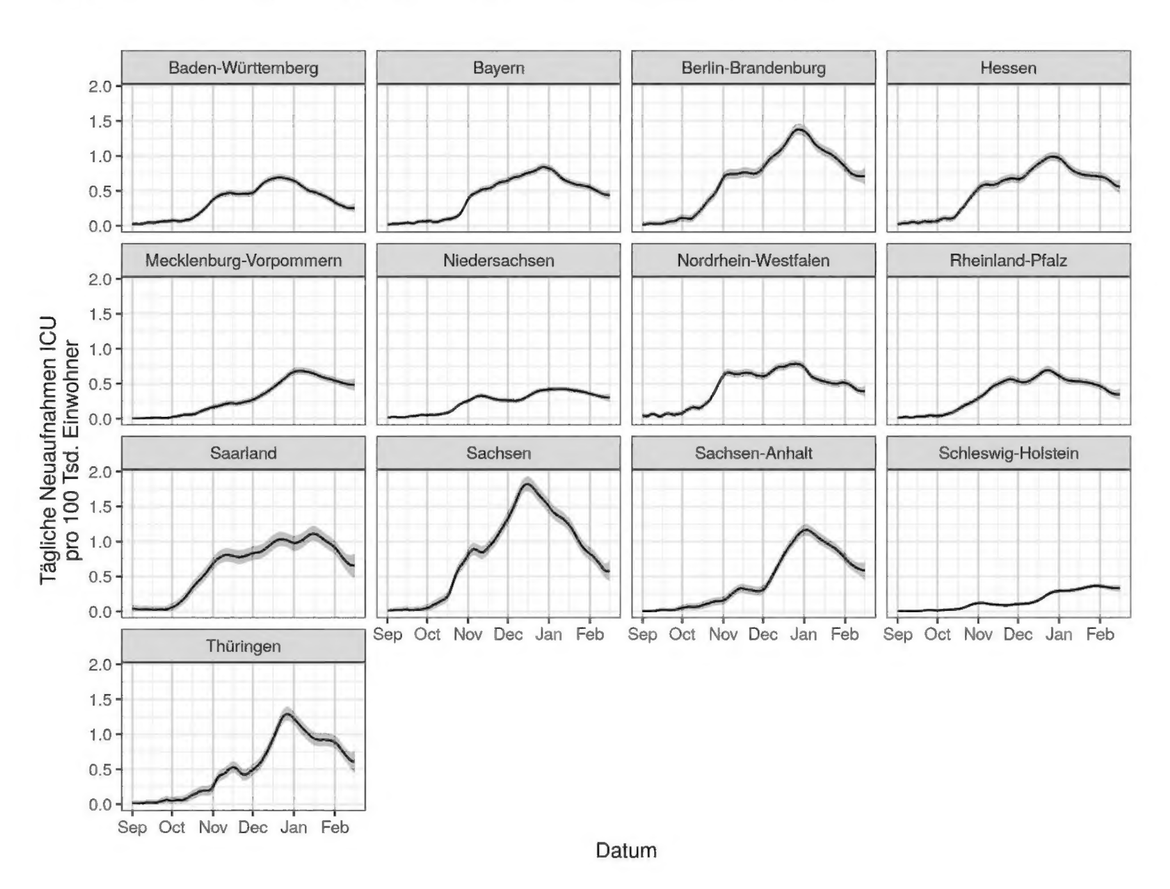
Die tägliche Zahl der ICU-Neuaufnahmen wird von der DIVI leider nur auf Bundesebene veröffentlicht. Um die entsprechenden Zahlen auf der Ebene der Bundesländer abzuschätzen, verwenden wir ein statistisches Modell: Die Belegungszahl an einem bestimmten Tag setzen sich aus der Anzahl der Neuaufnahmen am selben Tag sowie der Anzahl neu aufgenommenen Personen der Vortage zusammen, die weiterhin auf der Intensivstation behandelt werden. Wenn die Verteilung der Liegedauern auf den Intensivstationen bekannt ist kann aus der Anzahl der belegten Betten die Anzahl an Neuaufnahmen pro Tag geschätzt werden. Wir nutzen dazu ein Bayesianisches hierarchisches Modell und verwenden als Annahme zur Verteilung der Liegedauer auf den Intensivstationen die Angaben aus einer Studie des RKIs (Tolksdorf et al., 2020). Methodische Details und R-Code sind unter (https://github.com/FelixGuenther/backcalc_icu) zu finden.

Das beschriebene Schätzverfahren wurde unter Verwendung der (bekannten) tagesbezogenen Zahl an Neuaufnahmen für das ganze Bundesgebiet validiert. Somit ist es möglich für einzelne Bundesländer die tägliche Zahl der Neuaufnahmen aus der Zahl der an einem bestimmten Tag in diesem Bundesland belegten Intensivbetten abzuleiten. Für bestimmte eng begrenzte Regionen mit einem hohen Anteil an Intensivbetten zur Maximalversorgung (z. B. extrakorporale Oxygenierung) ist die Anwendung des Verfahrens jedoch problematisch, da in diesen Regionen die Verteilung der Liegedauer stark vom Bundesdurchschnitt abweicht. Die Abweichung ergibt sich aus der überproportional hohen Zahl an schwerstkranken COVID-19 Patienten mit deutlich verlängerter Liegedauer (siehe dazu Roedl et al., 2020). Dieses Phänomen betrifft vor allem Stadtstaaten wie Hamburg, Bremen, und die Stadt Berlin. Daher verzichten wir auf eine Auswertung der Hamburger und Bremer Daten und fassen die Daten von Berlin und Brandenburg zusammen.

Die Ergebnisse der Rückrechnung (Abbildung 1.2) zeigen teils deutliche Unterschiede in der zeitlichen Entwicklung der ICU-Neuaufnahmen über die Bundesländer hinweg. Bei der Interpretation der Daten ist zu beachten, dass eine Verzögerung zwischen dem Datum des Infektionszeitpunktes und dem Datum der Aufnahme auf die Intensivstation besteht[4] Dieser besteht aus Inkubationszeit, Zeit von Symptombeginn bis Hospitalisierung und der Zeit von Hospitalisierung bis Aufnahme Intensivstation. Insgesamt ergibt sich eine mittlere Zeitspanne von ca. 10 Tagen mit zum Teil deutlichen Abweichungen nach oben.

[4]https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html;jsessionid=B2D3936F1F38ECCA6C709E9C84520B12.internet121?nn=13490888

Abb. 1.2. Geschätzter Verlauf der täglichen Neuaufnahmen in Intensivstationen in den deutschen Bundesländern. Dargestellt sind jeweils die Anzahlen pro 100 000 Einwohner.



In fast allen Bundesländern ist ab Dezember/Januar ein Rückgang der Neuaufnahmen zu beobachten. Ausnahme ist Schleswig-Holstein, allerdings mit einer generell deutlich geringeren Zahl von ICU-Neuaufnahmen. Für die detaillierte Analyse dieser Trendwende verwendeten wir sog. Bruchpunktmodelle. Hierbei wird der Verlauf der Kurven datengesteuert in unterschiedliche Phasen gleichen Wachstums bzw. Rückgangs eingeteilt. Details zur Methodik siehe Küchenhoff et al. (2021).

Tab. 1.1. zeigt bundeslandbezogen in aufsteigender Reihenfolge das geschätzte Datum der Trendwende bei den Neuaufnahmen und die zugehörige maximale Zahl an Neuaufnahmen. Aus Sicht des Zeitpunktes, an dem es zu der Trendumkehr in der Entwicklung der Neuaufnahmezahlen kam, gibt es bemerkenswerte Unterschiede zwischen den einzelnen Bundesländern; **besonders auffällig ist dabei der frühe Wert in Sachsen, während in Niedersachsen, im Saarland und in Schleswig-Holstein eine Trendumkehr erst später im Januar zu beobachten ist.** Diese Unterschiede lassen auf eine variierende Entwicklung des Infektionsgeschehens in den Hochrisikogruppen in den Bundesländern schließen und hängen mutmaßlich mit Unterschieden in den Zeitpunkten der Implementation, der Umsetzung und der Effektivität von Maßnahmen zur Eindämmung der SARS-CoV-2 Verbreitung in den einzelnen Bundesländern zusammen. **Ebenfalls unterschiedlich war das Maximum der Zahl der an einem bestimmten Tag aufgenommenen Intensivpatienten, wobei die ostdeutschen Bundesländer durchwegs die höchsten Zahlen aufwiesen.**

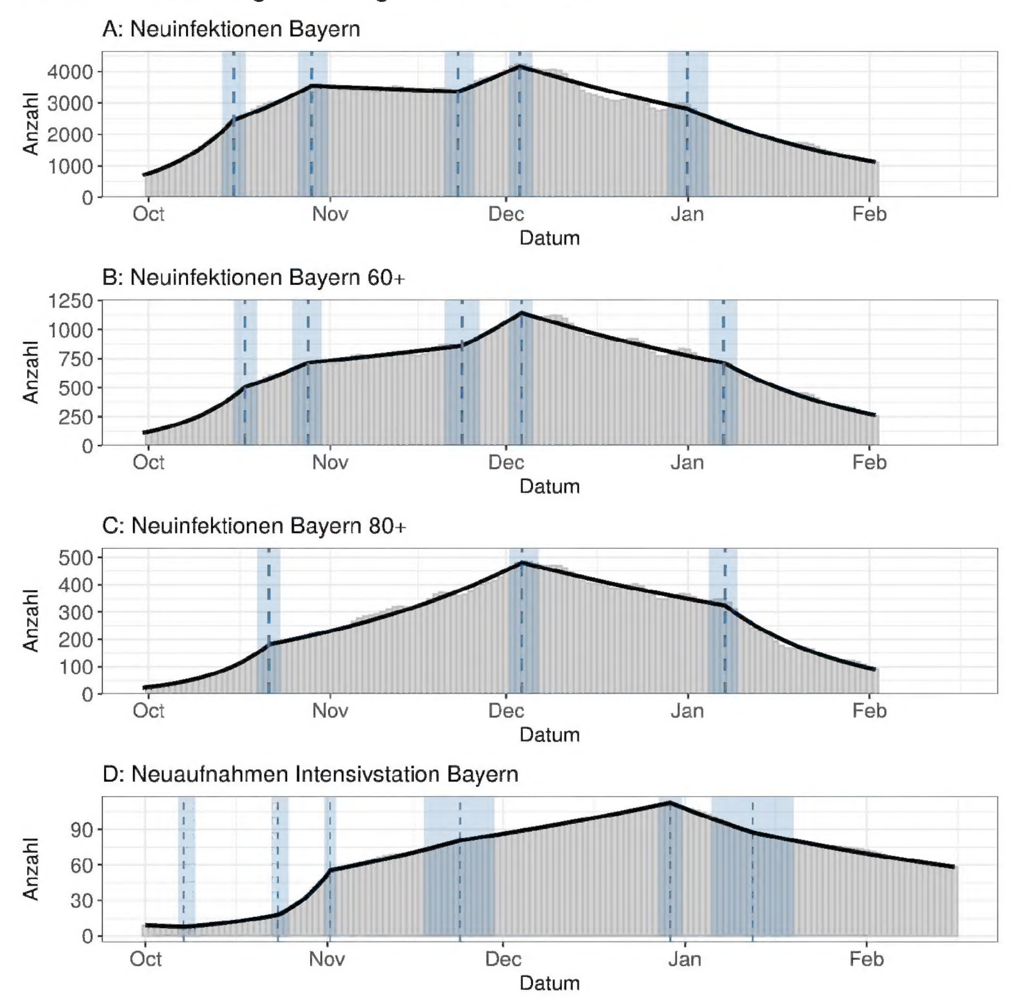
Tab. 1.1. Zeitpunkte der Trendwende in den geschätzten täglichen ICU Neuaufnahmen basierend auf Bruchpunktmodellen. Angegeben ist pro Bundesland das geschätzte Maximum der täglichen Anzahl an ICU Neuaufnahmen (pro 100 Tsd. Einwohner) sowie das zugehörige Datum. In Klammern sind jeweils die Konfidenzintervalle für den Zeitpunkt der Trendumkehr angegeben. Die Länder sind in chronologischer Reihenfolge der Trendumkehr geordnet.

Bundesland	Datum	Max.	Bundesland	Datum	Max.
Sachsen	14.12.2020 (13.-16.12.)	1.82	Baden-Württenberg	28.12.2020 (26.-31.12.)	0.67
Rheinland-Pfalz	23.12.2020 (22.-24.12.)	0.69	Bayern	30.12.2020 (28.-31.12.)	0.83
Mecklenburg-Vorpommern	24.12.2020 (22.-25.12.)	0.56	Sachsen-Anhalt	01.01.2021 (30.12.-2.1)	1.16
Thüringen	25.12.2020 (24.-27.12.)	1.28	Niedersachsen	14.01.2021 (11.-17.1.)	0.42
Hessen	26.12.2020 (25.-28.12.)	0.99	Saarland	17.01.2021 (15.-18.1.)	1.11
Nordrhein-Westf.	28.12.2020 (26.-29.12.)	0.78	Schleswig-Holstein.	29.01.2021 (26.1.-2.2.)	0.37
Berlin-Brandenburg .	28.12.2020 (27.-29.12.)	1.38			

Detailanalyse Bayern

Für die Bayerischen Daten zeigen wir das Ergebnis der Bruchpunktanalyse der ICU Neuaufnahmen detailliert in Abbildung 1.3 (D). Zusätzlich sind sind in den Panels (A)-(C) Bruchpunktanalysen der geschätzten Infektionszahlen pro Tag in verschiedenen Altersgruppen dargestellt. Diese basieren auf den offiziellen bayerischen Meldezahlen und Informationen zum Datum des Symptombeginns der einzelnen Fälle, sowie einer Anname zur Inkubationszeit zwischen Infektion und Krankheitsbeginn, siehe Küchenhoff et al. (2021).

Abb. 1.3. Geschätzte Anzahl an täglichen Neuinfektion in Bayern (gesamt) und für die Altersgruppen 60+ und 80+, sowie die geschätzte Anzahl an täglichen ICU-Neuaufnahmen und die zugehörigen Ergebnisse der Bruchpunktanalysen. Beim Vergleich der Kurven für Infektions- und Intensivstations-Zahlen ist zu beachten, dass zwischen einer Infektion und Aufnahme auf die Intensivstation eine gewisse Zeitspanne vergeht. Wegen des Meldeverzugs können Werte bei den Neuinfektionen nur bis Anfang Februar geschätzt werden.



Bei der gemeinsamen Interpretation der Kurven ist zu beachten, dass eine ICU-Aufnahme nur für einen Teil der Infizierten mit schweren Verläufen erfolgt, zusätzlich gibt es einen zeitlichen Verzug zwischen Infektion und ICU-Aufnahme. Die Struktur der Infektionszahlen in der Altersgruppe 80+ passt recht gut zu der zeitverzögerten Struktur der ICU-Aufnahme. Dabei ist zwischen den Maxima der Infektionszahlen basierend auf den Meldedaten und dem Maximum der Neuzugänge auf den Intensivstationen allerdings ein Abstand von knapp 4 Wochen (Neuinfektionen: 03.12., ICU: 30.12.). Dieser relativ deutliche Unterschied könnte teilweise durch eine erhöhte Dunkelziffer in den Meldedaten in der zweiten Dezemberhälfte begründet sein. Beim Vergleich des Verlaufs der Infektionszahlen für Bayern über alle Altersgruppen fällt auf, dass **der Anstieg der Neuinfektionen im Oktober und die folgende Stabilisierung der Fallzahlen hauptsächlich durch jüngere Personen getrieben war, diese Struktur ist im Verlauf der Infektionszahlen in der Altersgruppe 80+ so nicht zu beobachten. Dort beobachten wir einen langsameren, aber anhaltenden Anstieg der Fallzahlen bis Dezember. Seit Beginn von 2021 ist ein**

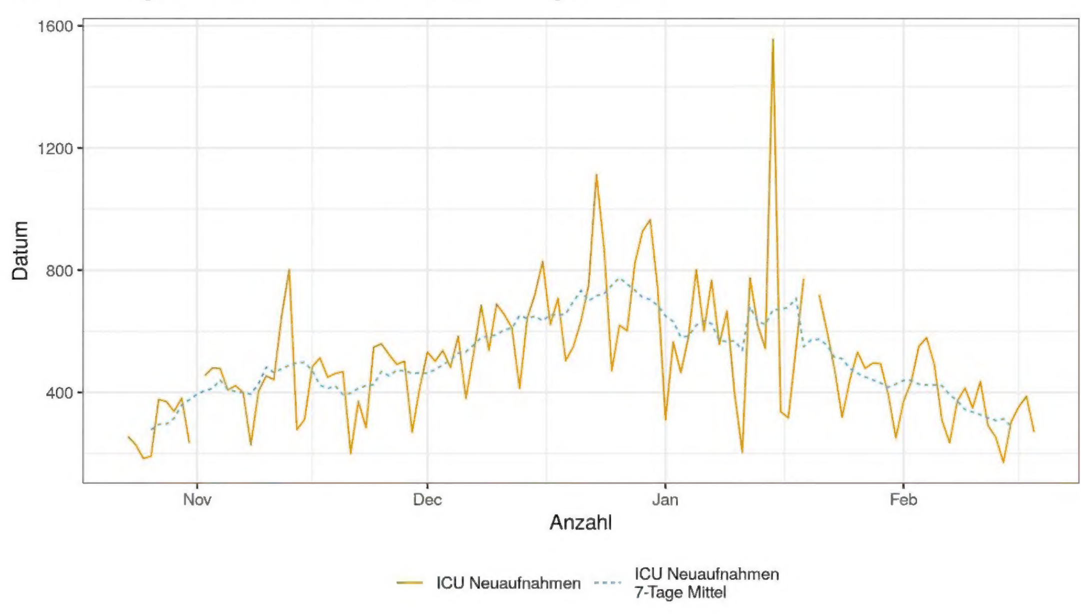
kontinuierlicher Rückgang der Infektionszahlen in allen Altersgruppen und bei den ICU-Neuaufnahmen zu beobachten.

Bei der Analyse der Daten zu Intensiv-Belegungen ist generell zu beachten, dass es Personen gibt, die bei Aufnahme primär SARS-CoV-2 positiv sind, aber nicht wegen COVID-19, sondern wegen einer anderen (und in diesem Fall sehr schweren Erkrankung) auf die Intensivstation aufgenommen werden; durch die Schwere der Non-COVID-Grunderkrankung besteht ein außerordentlich hohes Risiko, zusätzlich an COVID-19 zu erkranken (und somit zu einem "echten" COVID-Patient zu werden); dementsprechend ist auch die postoperative Morbidität/Letalität bei postoperativ intensivpflichtigen SARS-CoV-2 positiven Patienten massiv erhöht. Daher erscheint es angemessen, diesen Aspekt nicht in der Analyse zu berücksichtigen.

Insgesamt halten wir es für wichtig, dass die aktuellen Zahlen zu den Neuaufnahmen auf ICU (siehe Abbildung 1.4) stärkere Beachtung finden. Die ausführliche und hilfreiche Diskussion der DIVI-Zahlen in den täglichen Situationsberichten[5] des RKI sollte durch regionale Daten zu der ICU-Neuaufnahmen ergänzt werden, da diese sehr relevante Informationen zum Infektionsgeschehen in den Hochrisikogruppen enthalten.



Abbildung 1.4. Verlauf der ICU Neuaufnahmen in Deutschland aus den Daten der täglichen DIVI Berichten. Gezeigt sind die Rohdaten und das 7-Tages Mittel.



[5] https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Gesamt.html

2. DIVI Daten. Ein statistischer Blick auf die Frage was treibt die Belegung der Betten auf den Intensivstationen

Martje Rave, Göran Kauermann, Wolfgang Hartl[6]*, Marc Schneble*

Die Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI/ www.divi.de) stellt täglich auf Kreisebene die Anzahl der Intensivbetten in Deutschland zur Verfügung, wobei zwischen den Kategorien der Belegung von "COVID-19", "Nicht-COVID-19" und "frei" unterschieden wird[7]. Mit den in Abschnitt 1 (siehe oben) genannten Einschränkungen sollen hier die Belegungen, aufgeteilt in die eben genannten drei Kategorien, im Verlaufe der Zeit betrachtet werden. Abbildung 2.1 zeigt die aggregierte wöchentliche Belegungssituation vom 12.08.2020 bis zum 10.02.2021 in den einzelnen Bundesländern. Die untere blaue Fläche zeigt den relativen Anteil der "Nicht-COVID-19" Belegung, die mittlere gelbe Fläche sind "COVID-19" Belegungen und die obere graue Fläche zeigt den Anteil der freien Betten. Zu Beginn der zweiten Welle, gegen Mitte September, waren über 25% der belegbaren Betten als "frei" angegeben. Im Bundesland Berlin waren dies nur ca. 20%, wohingegen in Bundesländern wie Brandenburg, Niedersachsen, Rheinland-Pfalz, Saarland und Schleswig-Holstein die Quote der freien Betten bei deutlich über 25% lag. Allgemein lässt sich erkennen, dass, obwohl in einigen Kreisen die Kapazität der Intensivbettenbelegung erreicht wurde, in keinem Bundesland die maximale Zahl der verfügbaren Intensivbetten (100%) belegt werden musste.

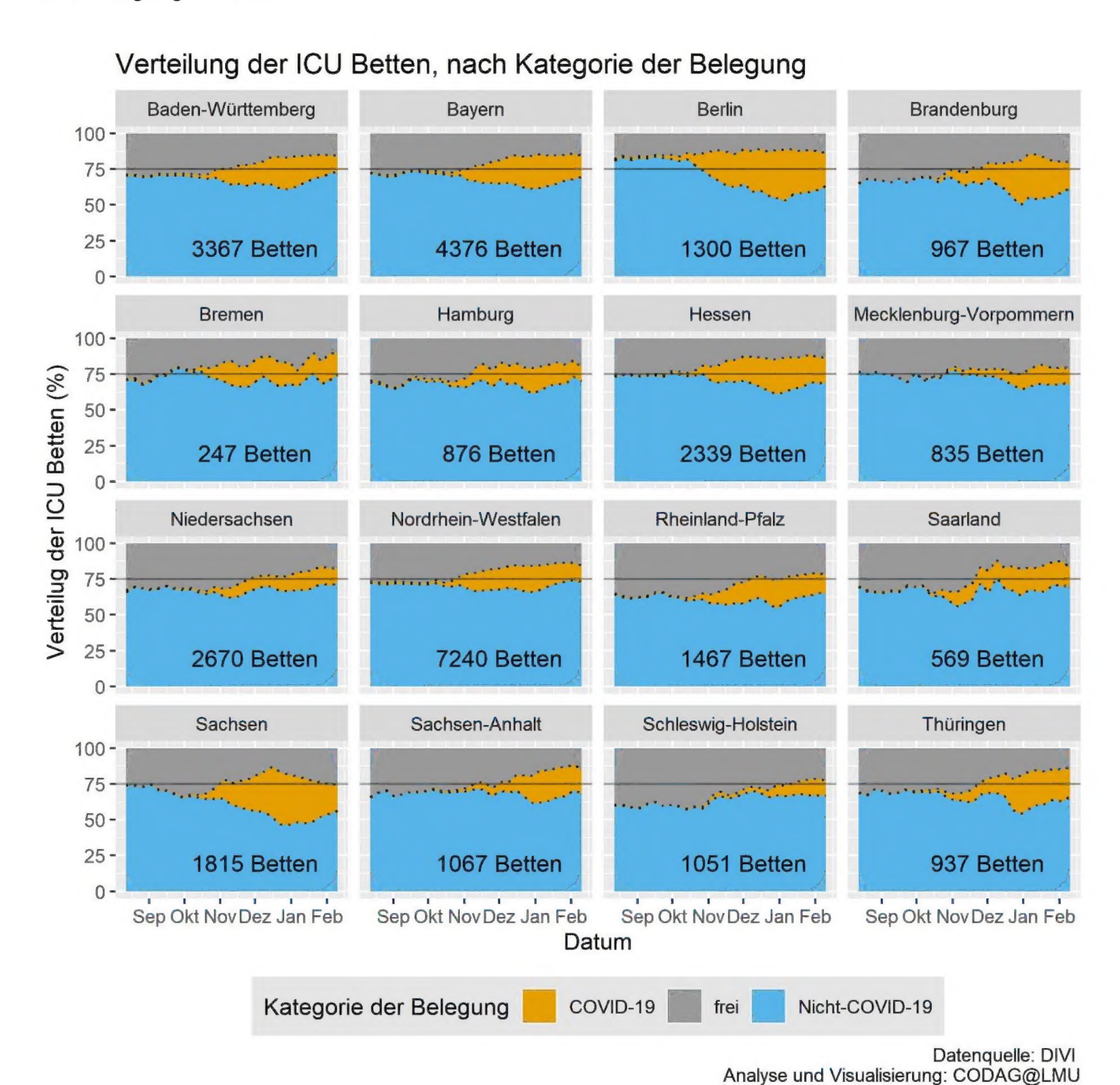
Ebenfalls zu erkennen ist, dass sich die Belegung der Intensivbetten, mit und ohne Bezug zu einer COVID-19 Erkrankung, im Laufe der zweiten Welle in den einzelnen Bundesländern unterschiedlich entwickelte. Der Anteil der Belegung mit "Nicht-COVID-19" Fällen (blaue Fläche) veränderte sich in den meisten Bundesländern über die Zeit nur sehr gering; **in den Bundesländern Berlin, Brandenburg, Sachsen, und Thüringen war für diesen Anteil jedoch bis Ende Dezember ein deutlicher Rückgang der belegbaren Betten zu beobachten (in Sachsen und Berlin von etwa 75-80% der im Herbst belegbaren Betten auf etwa 50% Ende Dezember)**.
Die verringerte Belegung an Intensivbetten für Nicht-COVID-19 Fälle ergab sich mutmaßlich durch verschiedene Mechanismen, die direkt oder indirekt mit der Pandemie in Zusammenhang standen. Für die erste Welle der Pandemie ist gut belegt, dass es zeitgleich z.B. zu einem Rückgang an Aufnahmen im chirurgischen Bereich kam (siehe von Derks, 2020). Durch eine Verringerung der Bettenzahl auf Normalstationen und der Operationssaalkapazität sowie durch Umverteilung von ärztlichen Personal in andere Abteilungen kam es in der Allgemein- und Viszeralchirurgie zu einem Umsatzrückgang von etwa 25%. Da ein konstanter Prozentsatz an zu operierenden Patienten postoperativ eine intensivmedizinische Behandlung benötigt, resultierte ein entsprechender Nachfrage-Rückgang auf Seiten der postoperativ benötigten Intensivbetten.

In allen Bundesländern kam es bis Ende Dezember zu einer zunehmenden Belegung von Intensivbetten durch COVID-19 Patientinnen und Patienten. Erneut zeigte sich die stärkste prozentuale Zunahme in den neuen Bundesländern (von <5% im Oktober bis

[6] Klinik für Allgemeine, Viszeral-, und Transplantationschirurgie, Campus Großhadern,KUM
[7] Angegeben sind "COVID-19" und "belegt". Die "Nicht-COVID-19" ergeben sich dabei aus "belegt" abzüglich der "COVID-19" Belegung.

auf 25-30%, in Sachsen fast 40%); diese Zunahme reflektiert den besonders ausgeprägten Verlauf der Pandemie (speziell die besonders hohen Infektionsraten bei Risiko-Individuen) in diesen Regionen. Die Zunahme der Belegung durch COVID-19 Patientinnen und Patienten war jedoch stärker ausgeprägt als der Nachfrage-Rückgang bei den Nicht-COVID-19 Patientinnen und Patienten, sodass sich in der Summe in allen Bundesländern der Anteil der insgesamt belegten Intensivbetten, COVID-19 und Nicht-COVID-19, an den maximal belegbaren Intensivbetten erhöhte. **Dabei blieben jedoch bis zuletzt auch in den am stärksten betroffenen ostdeutschen Regionen mindestens 10% der belegbaren Intensivbetten als Reserve verfügbar.**

Abbildung 2.1. Relative Belegung der Intensivbetten im Verlauf der Zeit für die einzelnen Bundesländer. Der untere blaue Bereich zeigt den Anteil der Betten, welche durch “Nicht-COVID-19” Patientinnen und Patienten belegt waren. Der mittlere gelbe Bereich gibt den Anteil der “COVID-19” Belegung an. Der ober graue Bereich zeigt den Anteil die freien Betten. Die horizontale Linie zeigt die 75% Belegung-Linie an.



Wir wollen nun die DIVI Daten, die auch auf der Kreisebene verfügbar sind, mit einem statistischen Modell analysieren. Insbesondere ist von Interesse wie sehr das Infektionsgeschehen der vorangegangen Wochen die Intensivbettenbelegung beeinflusst. Daher betrachten wir als Einflussgrößen die Anzahl der in dem entsprechenden Kreis neu registrierten Infektionen in den Altersgruppen “15-34 Jahre”, “35-59 Jahre”, “60-79 Jahre” und “80+ Jahre”, jeweils in der Vorwoche, zwei Wochen zuvor und drei Wochen zuvor. Das Modell kann zur Vorhersage der Intensivbettenbelegung benutzt werden, liefert aber auch wichtige Erkenntnisse darüber, wodurch die Belegung getrieben ist.
In Abbildung 2.2. sind für vier der 401 betrachteten Kreise sowohl die Belegungsstruktur der Intensivbetten als auch die vorhergesagte Bettenverteilung gezeigt. Als Modell wurde ein multinomiales Regressionsmodell benutzt[8], um festzustellen, welche Infektionszahlen in welcher Altersgruppe mit der Bettenverteilung am stärksten assoziiert sind. Die entsprechenden Statistiken (F-Score - je größer, desto stärker die Assoziation) sind in Abbildung 2.3 gezeigt. Der Hauptbefund der Analyse ist: **Die Infektionszahlen der Vorwoche (Woche 1), insbesondere in der Alterskategorie 60-79 Jahre waren am stärksten mit Veränderungen der Belegungsstruktur assoziiert.** Die besonders ausgeprägte Assoziation zwischen dem Verlauf der Belegungsstruktur und dem Infektionsgeschehen in der Woche vor der Aufnahme auf die Intensivstation deckt sich mit der bekannten Infektionskinetik (Median der Zeit von Symptombeginn bis Hospitalisierung 4 Tage, und der Zeit von Hospitalisierung bis Aufnahme auf die Intensivstation 1 Tag, Quelle: RKI[9]). Die Assoziation legt auch nahe, dass Veränderungen des Infektgeschehens indirekt und zeitgleich auch für Prozesse wichtig sind, die den Bedarf an Intensivbetten für Nicht-COVID Patientinnen und Patienten betreffen. **Die besonders ausgeprägte Assoziation zwischen den sich neu infizierenden 60-79-Jährigen** und den Veränderungen der Belegungsstruktur zugunsten von COVID-Patientinnen und Patienten entspricht dem Median der in Deutschland intensivmedizinisch versorgten COVID Patientinnen und Patienten (72 Jahre, IQR 61-80 Jahre, Quelle; RKI[10]), und **unterstreicht den besonderen Bedarf dieser Altersgruppe an intensivmedizinischer Versorgung.**

[8] siehe https://www.springer.com/de/book/9780387951874
[9] siehe https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html;jsessionid=B2D3936F1F38ECCA6C709E9C84520B12.internet121?nn=13490888
[10] siehe https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2020/Ausgaben/41_20.pdf?__blob=publicationFile

Abbildung 2.2. Relative Belegung der Intensivbetten im Verlauf über die Zeit für Bautzen (links oben) Berlin (rechts oben), Hamburg (links unten), München (rechts unten). Der untere blaue Bereich zeigt den Anteil belegter Betten durch "nicht-COVID-19" Patientinnen und Patienten. Der mittlere gelbe Bereich gibt die "COVID-19" Belegung an. Der ober graue Bereich zeigt den Anteil freier Betten. Die durchgezogenen Linien geben die vom Modell vorhergesagte Belegungstruktur wieder.

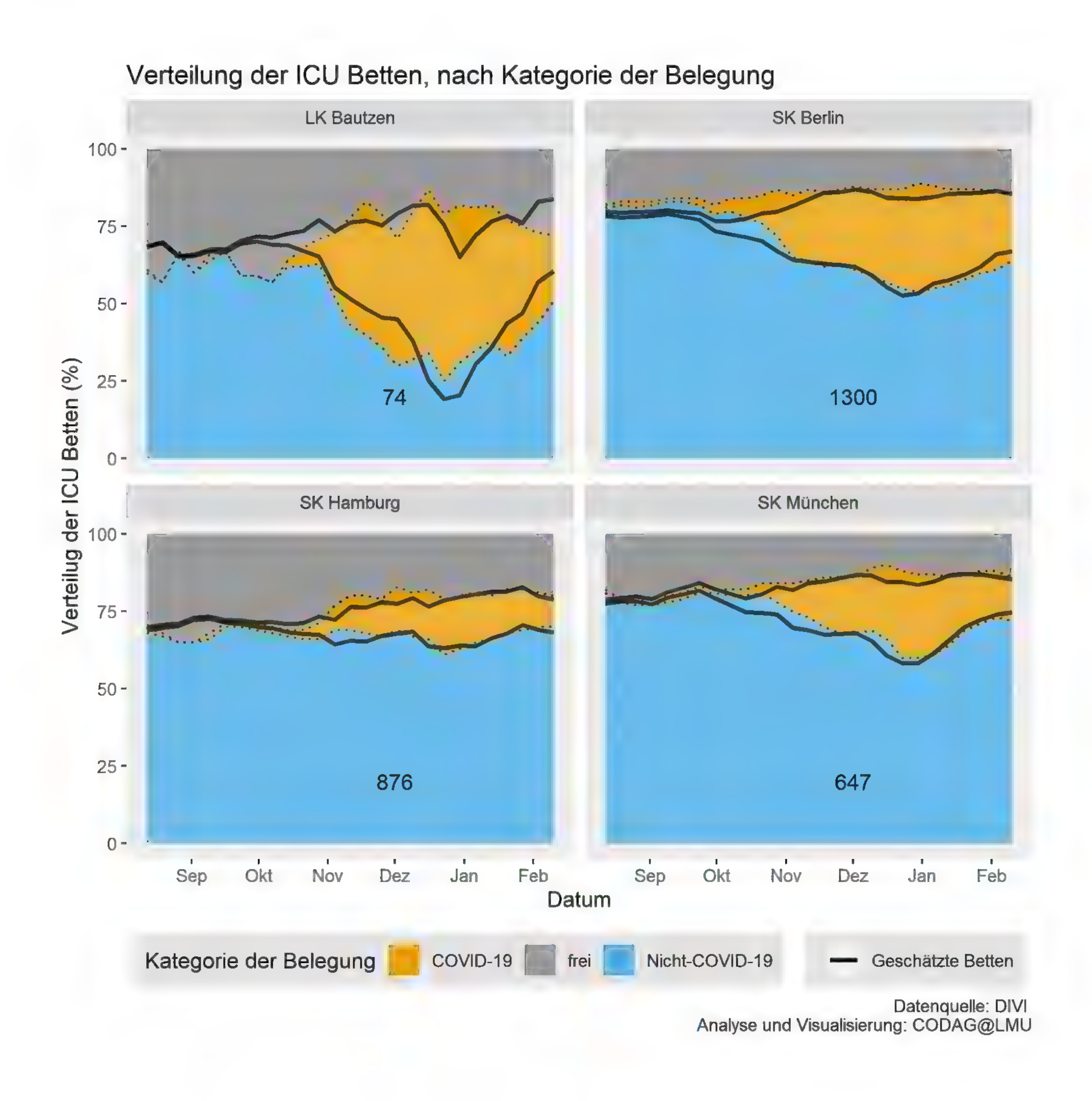
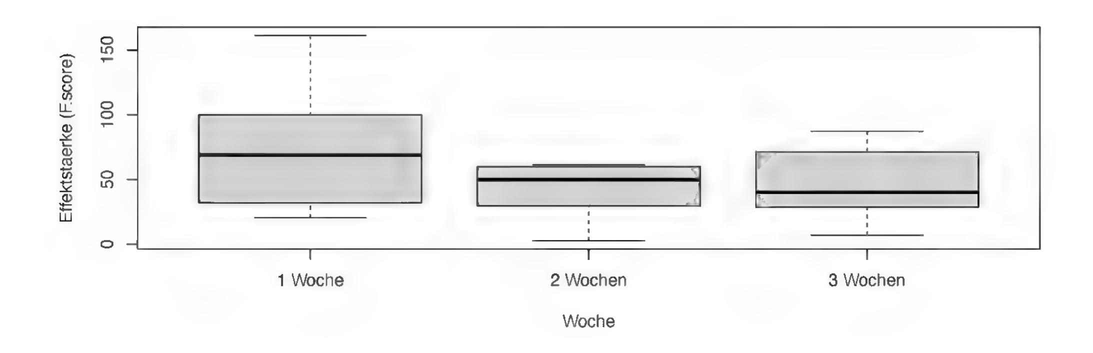
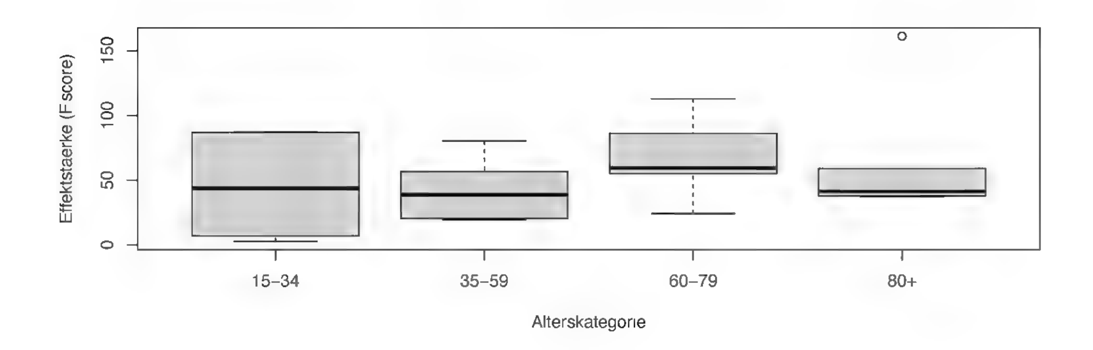


Abbildung 2.3. Assoziationsstärke zwischen dem Infektionsgeschehen der Vorwochen (obererer Plot), bzw. zwischen unterschiedlichen Altersgruppen (unterer Plot) und dem zeitlichen Verlauf der Belegungsstruktur





3. Ein statistischer Blick auf das Thema Testen: Ein hoher Anteil ungenutzter Testkapazitäten und das Ausmaß an falsch positiven / falsch negativen Testergebnissen in Deutschland

Ursula Berger, Marc Schneble, Göran Kauermann, Helmut Küchenhoff, Felix Günther

Seit dem Beginn der Pandemie des Virus Sars-CoV-2 ist klar, dass Tests zum Nachweis des Virus unverzichtbar sind. Da die Übertragung des Virus auch von Personen ausgehen kann, die (noch) keine Symptome haben, ist das möglichst schnelle Auffinden von Infizierten sehr wichtig. Daher ist die Wahl der richtigen Teststrategie ein Weg, um die Ausbreitung des Virus einzudämmen. “Testen, testen, testen” wird daher als Devise genannt, aber viel Testen bringt andere Probleme mit sich und Begriffe wie Dunkelziffer, Falsch-Positiv und Sensitivität werden in der allgemeinen Diskussion genannt. In diesem Abschnitt betrachten wir zunächst das aktuelle Testgeschehen in Deutschland und diskutieren dann einige dieser Begriffe sowie die damit zusammenhängenden Probleme anhand der aktuellen COVID-19 Situation.

Zum Testgeschehen in Deutschland veröffentlicht das Robert-Koch-Institut jeden Mittwoch die gemeldete Anzahl an wöchentlich durchgeführten SARS-CoV-2 PCR-Tests, die Anzahl bzw. den Anteil positiver PCR-Tests sowie die geschätzte, maximale Testkapazität.[11] Das Bayerische Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL) veröffentlicht diese Daten der bayerischen Labore fortlaufend und ohne Angabe der Testkapazität. Hierbei ist allerdings zu bemerken, dass die Zahlen nicht direkt mit den Testungen der bayerischen Bevölkerung übereinstimmen, da zum einen bayerische Labore Tests aus anderen Bundesländern auswerten sowie Proben aus Bayern auch in anderen Bundesländern untersucht werden.

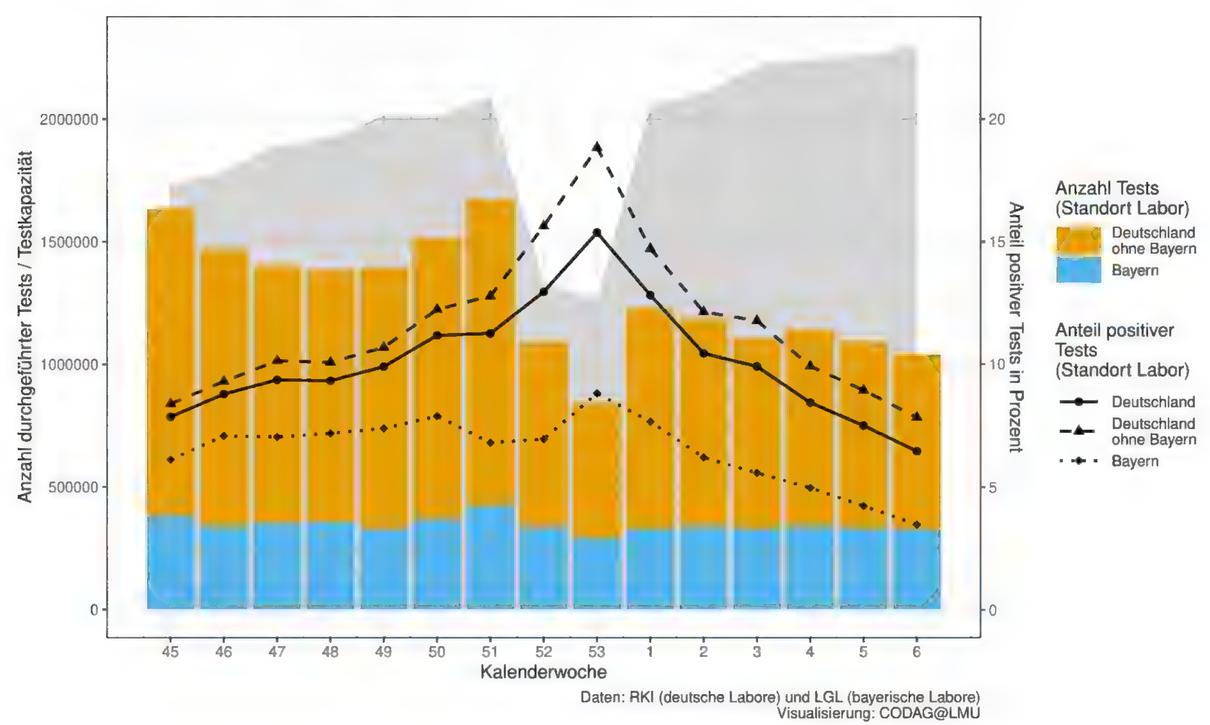
Abbildung 3.1 beschreibt das Testgeschehen in Deutschland seit Kalenderwoche 45, d.h. seit der ersten Novemberwoche. Dabei wurden zu den vom RKI für ganz Deutschland gemeldeten Zahlen die vom LGL für Bayern veröffentlichten Zahlen gesondert ausgewiesen. Zunächst ist deutlich zu erkennen, dass in Deutschland vor Weihnachten sowohl die Anzahl durchgeführter PCR-Tests als auch der Anteil positiver Tests wöchentlich gestiegen ist. In der Weihnachtswoche und in der Woche um den Jahreswechsel sank die Zahl der durchgeführten Tests um beinahe die Hälfte. Der rapide steigende Anteil positiver Tests lässt vermuten, dass in dieser Zeit die Dunkelziffer, d.h. der Anteil an nicht erkannten SARS-CoV-2 Infektionen, stark gestiegen sein dürfte. Seit der ersten Woche des Jahres 2021 ist ein deutlicher Rückgang des Anteils der positiven Tests zu beobachten. Gleichzeitig sinkt die Anzahl an insgesamt durchgeführten PCR-Tests nur leicht. Deutlich zu sehen ist, dass die nicht genutzte Testkapazität mittlerweile deutlich über 1 Million Tests pro Woche beträgt, während Anfang November die Testkapazität nahezu ausgelastet war. **Es könnten derzeit also deutlich mehr SARS-CoV-2 PCR-Tests durchgeführt werden, ohne eine Überlastung der Labore zu verursachen.** Um die Zahlen zu verdeutlichen kann man folgende Berechnung anstellen: Mit zwei Drittel der in Kalenderwoche 6 nicht genutzten Testkapazität könnten rechnerisch beispielsweise sämtliche Bürger der zehn Landkreise mit den höchsten 7-Tage-Inzidenzen innerhalb einer Woche einmal getestet werden (Stand

[11] Die Daten basieren auf freiwilligen Angaben der Labore und sind daher keine Vollerfassung der in Deutschland durchgeführten SARS-CoV-2 PCR-Tests. Siehe RKI-Lagebericht vom 17.02.21.

18.02.2021). Das entspricht allen Landkreisen, die derzeit eine 7-Tage-Inzidenz von 175 oder höher aufweisen[12].

Für die Testdaten aus den bayerischen Laboren ist zunächst auffällig, dass der Anteil positiver Tests durchweg deutlich niedriger ist, verglichen mit dem Rest von Deutschland. Der relative Unterschied ist dabei in den letzten Monaten immer größer geworden, sodass in Kalenderwoche 5 der Anteil positiver PCR-Tests in bayerischen Laboren weniger als halb so groß ist verglichen mit dem Rest von Deutschland. Auch war der Rückgang der insgesamt durchgeführten Tests sowie der gleichzeitige Anstieg des Anteils positiver Tests über die Feiertage deutlich geringer. **Zudem ist aus Abbildung 3.1 zu erkennen, dass in der vorangegangenen Woche 6 ca. jeder dritte in Deutschland durchgeführte PCR Test einem bayerischen Labor zuzuordnen ist, wohingegen nur etwa ein sechstel aller Einwohner Deutschlands in Bayern gemeldet ist. Dieser deutliche relative Unterschied lässt, auch unter Berücksichtigung des obigen Disclaimers, darauf schließen, dass der Anteil der PCR Tests, die auf die in Bayern lebende Bevölkerung entfällt, überproportional groß in Bezug auf die Bevölkerungsgröße ist.** Eine mögliche Erklärung für diese unterschiedliche Situation in Bayern ist das kostenlose Angebot eines PCR-Tests, mit dem sich "Jedermann" auch ohne Symptome testen lassen kann. Eine Besonderheit, die es in anderen Bundesländern in diesem Umfang nicht gibt.

Abbildung 3.1. Wöchentliche Anzahl durchgeführter PCR-Tests und Anteil positiver PCR-Tests in Deutschland seit der ersten Novemberwoche. Die Höhe der Balken gibt die Gesamtzahl der in Deutschland durchgeführten Tests wieder, hellblau hervorgehoben ist der Anteil der in Bayern durchgeführten Tests, dunkelgelb der übrige Anteil. Der graue Hintergrund gibt die reale deutschlandweite Testkapazität an.

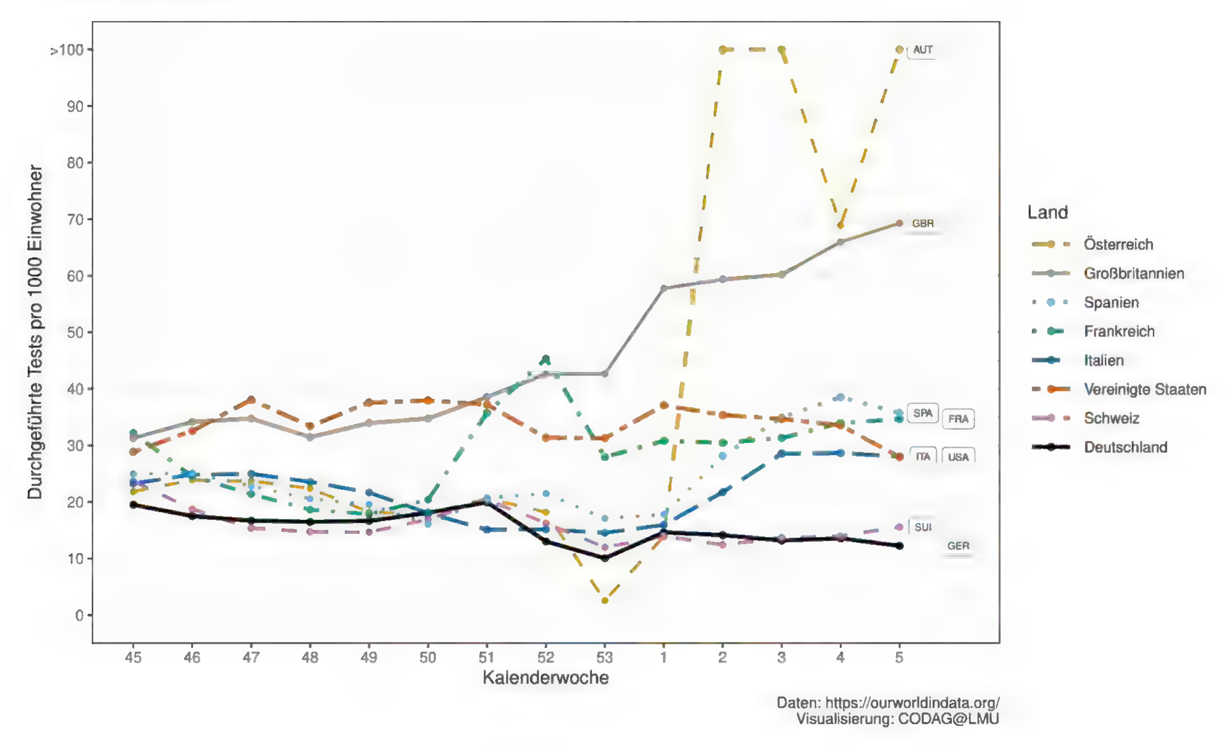


[12] Tirschenreuth, Wunsiedel im Fichtelgebirge, Hof Stadt, Schmalkalden-Meiningen, Unstrut-Hainich-Kreis, Wesermarsch, Hof Landkreis, Flensburg, Weiden in der Oberpfalz, Hildburghausen. Siehe RKI-Lagebericht vom 18.02.21.

Die Teststrategien unterscheiden sich also innerhalb Deutschlands. Aber wie steht Deutschland im internationalen Vergleich da? Abbildung 3.2. zeigt die Anzahl an wöchentlich durchgeführten Tests pro 1000 Einwohner über die Wochen der zweiten Welle für verschiedene europäische Länder sowie die USA. Die Grafik suggeriert, dass Deutschland und die Schweiz insbesondere im Jahr 2021 deutlich weniger testen als die restlichen in der Grafik dargestellten Länder. **Tatsächlich sind die Daten schwer vergleichbar, da Deutschland und die Schweiz nur durchgeführte PCR-Tests in ihren Statistiken zählen, wobei in den anderen Ländern auch die durchgeführten Antigen-Tests einbezogen werden.** In Österreich wird seit Beginn des Jahres 2021 stark auf Antigen-Tests gesetzt, was den sprunghaften Anstieg in Kalenderwoche 2 erklärt. Auch in Großbritannien steigt die Anzahl an durchgeführten Tests von Woche zu Woche an, vermutlich auch getrieben durch die vermehrte Durchführung von Antigen-Tests im Zuge der dritten Welle, die in Großbritannien nach den Weihnachtstagen einsetzte.

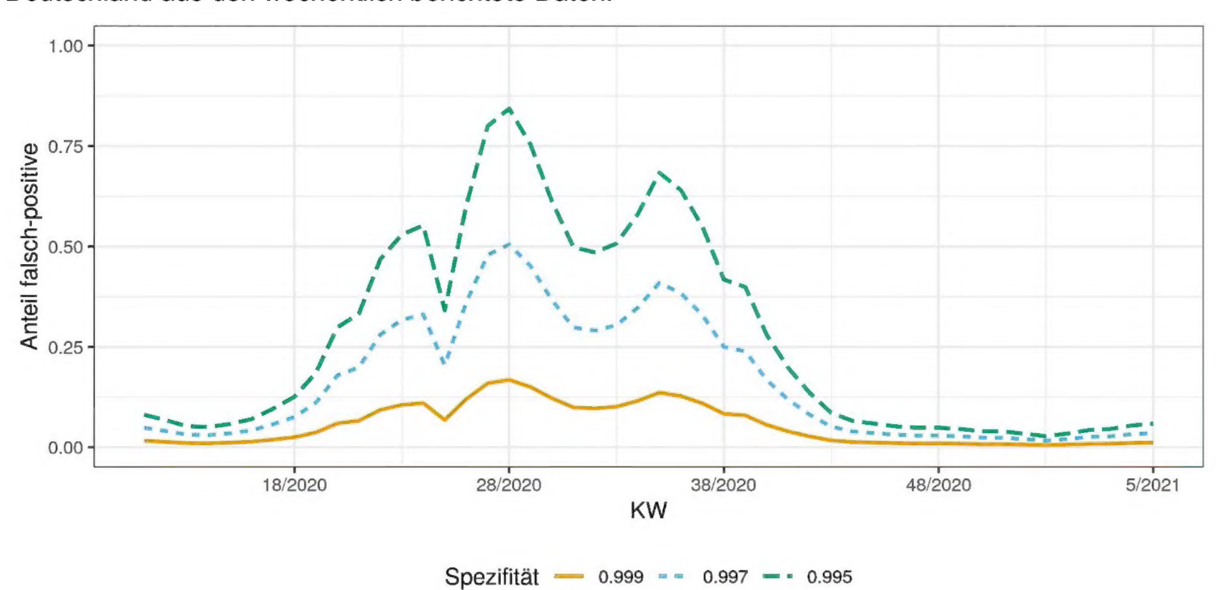
Fazit: Auch wenn der Vergleich mit anderen Ländern bezüglich der durchgeführten Tests nicht ohne Einschränkungen vorgenommen werden kann, so zeigt Abbildung 3.1 trotzdem eindrücklich, dass in Deutschland derzeit immer noch nicht weitreichend getestet wird bzw. Testkapazitäten nicht genutzt werden.

Abbildung 3.2. Wöchentliche Anzahl an durchgeführten Tests auf Sars-CoV-2 für ausgewählte Länder Europas sowie für die Vereinigten Staaten. Für Deutschland und die Schweiz werden nur die PCR Tests dargestellt, die Testzahlen der anderen Länder beziehen auch die durchgeführte Antigen-Tests in ihre Statistik ein.



Eine wichtige Fragestellung beim Testen auf das Virus Sars-CoV-2 ist die Güte der Tests und die daraus resultierenden Fehlklassifikation. Die Güte diagnostischer Tests wird gemessen durch die Sensitivität, die Wahrscheinlichkeit mit der eine infizierte Person auch korrekt positiv getestet wird, und durch die Spezifität, die Wahrscheinlichkeit, mit der eine nicht-infizierte Person entsprechend ein negatives Testergebnis erhält. Die exakten Angaben der Güte von PCR-Tests sind höchstens unter Laborbedingungen bekannt, Angaben für COVID-19 Untersuchungen in der Praxis variieren erheblich[13]. Neben dem PCR-Test stehen seit neustem SARS-CoV-2-Antigen-Tests, sogenannte Schnelltests zur Verfügung. In einem jüngsten Bulletin des Robert-Koch-Instituts werden diese mit PCR-Tests auf ihre Genauigkeit untersucht[14]. Sensitivität und Spezifität eines Tests sowie die Prävalenz der Erkrankung, also der Anteil Erkrankter in der Bevölkerung, beeinflussen den positiven und der negativen Vorhersagewert der Testergebnisse[15] und damit den Anteil der Fehlklassifikationen unter den positiven bzw. negativen Testergebnissen. Die Vorhersagewerte und damit der Anteil der Fehlklassifikationen hängen zudem wesentlich vom Infektionsgeschehen und dem Testgeschehen ab. Ohne auf die Details einzugehen, wollen wir hier für verschiedene Konstellation der Sensitivität und Spezifität aufzeigen welche Konsequenzen sich aus diesen Werten ergeben d.h. um welchen Anteil die Testergebnisse und damit insbesondere auch die Anzahl der gemeldeten positiven COVID-19 Fälle für Fehlklassifikationen korrigiert werden müssen.

Abbildung 3.3. Anteil der falsch-positiven aus allen positiven PCR-Tests für unterschiedliche Annahmen zur Spezifität (die Sensitivität wird hier gleich 1 angenommen): Zeitlicher Verlauf für Deutschland aus den wöchentlich berichtete Daten.



[13] siehe https://www.aerzteblatt.de/archiv/214370/PCR-Tests-auf-SARS-CoV-2-Ergebnisse-richtig-interpretieren
[14] siehe https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/03_21.pdf?__blob=publicationFile
[15] d.i. der Anteil der tatsächlich Infizierten unter den positiv Getesteten, bzw. der Anteil der Nicht-Infizierten unter den negativ Getesteten.

Abbildung 3.4. Anteil der falsch-negativen aus allen negativen PCR-Tests für unterschiedliche Annahmen zur Sensitivität (die Spezifität wird hier gleich 1 angenommen): Zeitlicher Verlauf für Deutschland aus den wöchentlich berichtete Daten.

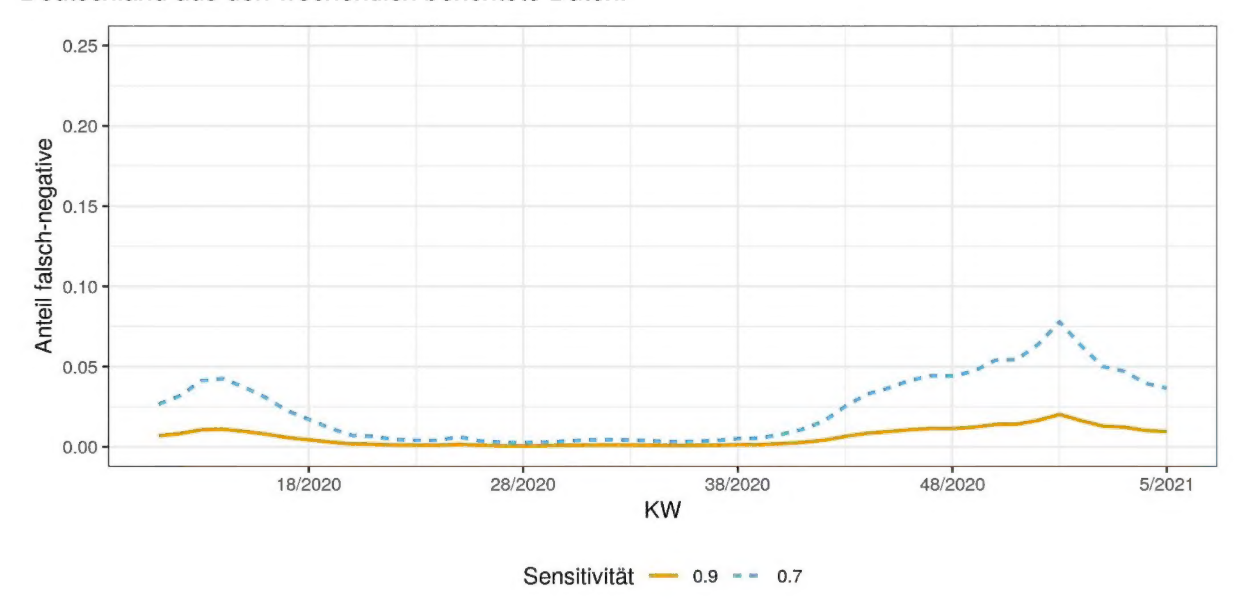


Abbildung 3.3. zeigt den Anteil der falsch-positiven aus allen positiven Testergebnissen seit Beginn der Pandemie. **Es zeigt sich, das gerade in Zeiten, in denen bei niedriger Inzidenz viele Tests durchgeführt werden, der Anteil der falsch-positiven Testergebnisse hoch ist. Bereits eine geringe Änderung in der Spezifität hat in diesen Phasen eine große Auswirkung auf den daraus resultierenden Anteil von falsch-positiven Meldungen; bei einer angenommenen Spezifität von 0.997 stieg dieser zeitweise auf bis zu 50% an. In den Phasen geringen Testgeschehens und/oder hoher Fallzahlen ist diese Fehlklassifikation weniger bedeutend.** Im Gegensatz dazu sind die falsch-negativen Ergebnisse besonders in Phasen hoher Inzidenzen problematisch, wie aus Abbildung 3.4. ersichtlich wird. Hier erhöht sich der Anteil wenn eine geringere Sensitivität zu Grunde liegt. **Er bleibt jedoch selbst bei einer angenommenen Sensitivität von 0.7 stets unter 7.5%. Doch auch wenn die Anteile dieser Missklassifikationen deutlich niedriger erscheinen, sind sie in der Gesamtbetrachtung dennoch wesentlich, da die Anzahl der negativen COVID19-Tests in Deutschland hoch ist**; in den letzten Wochen lag sie bei über 85% aller durchgeführten Tests (siehe Abbildung 3.1.).

Bei der Interpretation der Fehlklassifikationen ist also die Perspektive entscheidend: Für eine einzelne Person aus den Getesteten bedeutet ein negativer Test mit über 90% Wahrscheinlichkeit auch tatsächlich nicht infiziert zu sein. Bei einem positiven Testergebnis ist je nach zugrundeliegender Inzidenzrate in der Population die Möglichkeit eines falschen positiven Ergebnisses ggf. relativ hoch. Betrachtet man die Fallzahlen in einer Bevölkerung, tragen falsch-positive zu einer Überschätzung des tatsächlichen Infektionsgeschehens bei, falsch-negative führen insgesamt zu einer ggf. deutlichen Unterschätzung, d.h. sie tragen zu einer höheren Dunkelziffer bei. (Eine detaillierte Beschreibung der Methodik und eine Darstellung der um die Fehlklassifikation korrigierten Fallzahlen für Deutschland und Bayern

ist in Günther et al. 2021 zu finden.[16] Auf den CODAG-Seiten zeigt eine interaktive Grafik die Auswirkungen unterschiedlicher Annahmen auf die korrigierten Fallzahlen für Bayern.[17])

Zusammenfassend bedeutet das, dass die falsch-positiv Klassifikation vor allem in den Sommermonaten eine große Rolle spielten und zur Überschätzung der Fallzahlen beitrugen, während im Winter bei hohen Infektionszahlen der Anteil falsch-negativer Testergebnisse problematisch ist.

Eine hohe Sensitivität ist also wichtig, um Infizierte möglichst gut zu erkennen. Nimmt man statt 0.9 eine Sensitivität von 0.7 an, verdreifacht sich in der in Deutschland gegebenen Situation die Anzahl der fälschlich negativen COVID-19 Diagnosen. **Das heißt, werden PCR-Tests durch Antigen-Tests mit geringerer Güte ersetzt, werden bei gleichbleibender Testzahl weniger Infizierte erkannt. Steigt die Testzahl durch die einfacheren und preiswerteren Verfügbarkeit und praktische Handhabung der Antigen-Tests jedoch an, kann die Dunkelziffer wiederum verringert werden.** Die Verfügbarkeit von Antigen-Tests kann auch Auswirkungen auf die Teststrategie haben, die sich wiederum auf die Anteile der Fehlklassifikationen auswirkt. Der Anteil der Fehlklassifikationen unter den positiven Testergebnissen verringert sich, wenn die Inzidenz unter den Getesteten hoch ist. Das wäre beispielsweise der Fall, wenn zukünftig PCR-Tests besonders häufig zur Validierung positiver Antigen-Tests durchgeführt werden. Einen ähnlichen Effekt hat im Übrigen auch die Anpassung der „Indikationen für eine Testung” auf „schwere Symptomatik“ oder auf Kontaktpersonen[18].

Wir fassen zusammen: Die vom RKI veröffentlichten COVID-19 Inzidenzwerte, die auf der Anzahl der positiven Tests beruhen, hängen stark von (i) der Anzahl der Tests, (ii) der Genauigkeit der Tests und (iii) der Teststrategie ab. Das bedeutet, dass zur genauen Beurteilung des Infektionsgeschehens auf Basis dieser Inzidenzwerte unbedigt zusätzlich detaillierte Informationen herangezogen werden müssen. Insbesondere ist es wichtig, den Grund bzw. die Indikation eines COVID-19 Tests zu registrieren, etwa “vorhandene Symptome”, “positiver Antigen-Test”, “epidemiologischer Zusammenhang”, “Nachweis”, usw. Weiter sollten zur Beurteilung des regionalen Infektionsgeschehens neben der einfachen Betrachtung der Inzidenzwerte auch andere Größen wie die Anzahl der ICU-Neuaufnahmen (siehe dazu Abschnitt 1 und 2) und die der Todesfälle herangezogen werden. Gründe dafür sind die höhere Zuverlässigkeit der entsprechenden Zahlen und die direkte Relevanz der Morbidität und Mortalität zur Beurteilung der Auswirkung der Pandemie. Um die Problematik der Dunkelziffer in den Griff zu bekommen, sind PCR-Tests bei Zufallsstichproben aus der Bevölkerung sinnvoll, wie dies z.B. in Großbritannien geschieht[19].

---

[16] https://www.covid19.statistik.uni-muenchen.de/pdfs/misclassification.pdf
[17] https://corona.stat.uni-muenchen.de/nowcast
[18] https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Teststrategie/Testkriterien_Herbst_Winter.html
[19] https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/datasets/coronaviruscovid19infectionsurveydata

Literatur

Abate, S.M., Mantefardo, B. & Basu, B. *Postoperative mortality among surgical patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis.* Patient Saf Surg 14, 37, 2020.

Küchenhoff, H., Günther, F., Höhle, M. und Bender, A. *Analysis of the early COVID-19 epidemic curve in Germany by regression models with change points.* medRxiv. 2020, https://doi.org/10.1101/2020.10.29.20222265

Roedl, K. Jerczak, J et al. *Mechanical ventilation and mortality among 223 critically ill patients with coronavirus disease 2019: A multicentric study in Germany.* Australian critical care. 2020 https://www.sciencedirect.com/science/journal/10367314

Tolksdorf K, Buda S, Schuler E, Wieler LH, Haas W: *Eine höhere Letalität und lange Beatmungsdauer unterscheiden COVID-19 von schwer verlaufenden Atemwegsinfektionen in Grippewellen.* Epid Bull 2020;41:3–10 | DOI 10.25646/7111

von Dercks, N., Seehofer, D., Steinert, M. *et al. Wie stark trifft die Corona-Pandemie die chirurgische Klinik eines universitären Maximalversorgers?* Chirurg **91,** 755–761 (2020). https://doi.org/10.1007/s00104-020-01255-y